

## 症例報告

## 癌性腹膜炎を併発した原発性肺癌 3 例

## －文献レビューも含めて－

小 俣 亜梨沙<sup>1)</sup>, 原 悠<sup>2)</sup>, 室 橋 光 太<sup>2)</sup>, 長 井 賢次郎<sup>2)</sup>,  
 池 田 美彩子<sup>2)</sup>, 柳 生 洋 行<sup>2)</sup>, 金 井 亮 憲<sup>2)</sup>, 井 上 玲<sup>2)</sup>,  
 増 本 菜 美<sup>2)</sup>, 片 倉 誠 悟<sup>2)</sup>, 湯 本 健太郎<sup>2)</sup>, 寺 西 周 平<sup>2)</sup>,  
 中 島 健太郎<sup>2)</sup>, 田 代 研<sup>2)</sup>, 渡 邊 恵 介<sup>2)</sup>, 若 林 綾<sup>2)</sup>,  
 小 林 信 明<sup>2)</sup>, 佐 藤 隆<sup>2)</sup>, 金 子 猛<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 横浜市立大学医学部医学科 医学生

<sup>2)</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学

**要 旨：** 原発性肺癌の癌性腹膜炎の併発頻度は 1 % 前後と極めて低い。今回我々は、同病態を認めた 3 例を経験したため、その臨床経過について、文献的考察を加えて報告する。平均年齢 65 歳、男性 2 例と女性 1 例。いずれも腺癌で、1 例で *EGFR* T790 変異陽性乳び腹水を認めた。全生存期間は 36.7 か月、腹腔内病変確認からの生存期間は 3.7 か月であり、癌性腹膜炎併発後に病態が急速に悪化することが予想された。

**Key words:** 癌性腹膜炎 (cancerous peritonitis), 肺腺癌 (lung adenocarcinoma), 乳び腹水 (chylous ascites)

## 緒 言

原発性肺癌の癌性腹膜炎の併発頻度は 1 % 前後と極めて低く、予後不良な病態である<sup>1, 2)</sup>。今回我々は、癌性腹膜炎を併発した 3 症例を経験したため、その臨床像を報告するとともに、既報を含めて考察する。

## 症 例

I. Case 1<sup>3)</sup> (図 1)

63 歳、男性。201X - 2 年 8 月に左肩甲骨痛を主訴に、当院整形外科を受診し、脊椎 MRI にて、頸胸椎部に腫瘍性病変を認め、同病変より肺腺癌の骨転移組織所見を得た。さらに、画像上、脳、肝臓への転移所見を認めた。*EGFR* 遺伝子変異 L858R 陽性であったため、初回治療として gefitinib を開始し、その後、erlotinib, carboplatin + pemetrexed + bevacizumab 併用療法後の pemetrexed +

bevacizumab 維持療法、afatinib による治療を行い、治療開始 2 年後の 201X 年 6 月、PET-CT にて癌性腹膜炎と肝転移増大を認め、docetaxel + ramucirumab 併用療法を施行するも、腹水コントロールがつかず、同年 11 月に精査加療入院となった。入院後、腹腔穿刺を施行したところ、外見は乳白色調であり、腹水細胞診 class V (腺癌)、腹水中の中性脂肪高値 (737 mg/dL)、総コレステロール値の腹水/血清比が 1 未満 (182 mg/dL/206 mg/dL) だったため、肺癌に伴う乳び腹水と診断した。なお、腹水中 *EGFR* 遺伝子変異は T790M 陽性だった。遺伝子変異の結果を受け、201X + 1 年 1 月 11 日から osimertinib を開始するも、癌性腹膜炎に伴う腸閉塞を認め、絶飲食、減圧療法施行するも、腸閉塞所見は改善なく、同年 1 月 30 日に内服中止ならびに BSC の方針となり、2 か月後に死亡した。

## II. Case 2 (図 2)

65 歳、女性。201X - 7 年 12 月に職場健診 X 線にて右中肺野の結節影を指摘され、翌年 1 月に胸腔鏡検査にて胸

原 悠, 横浜市金沢区福浦 3 - 9 (〒236-0004) 横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学  
 (原稿受付 2018 年 12 月 18 日 / 改訂原稿受付 2019 年 2 月 4 日 / 受理 2019 年 2 月 14 日)

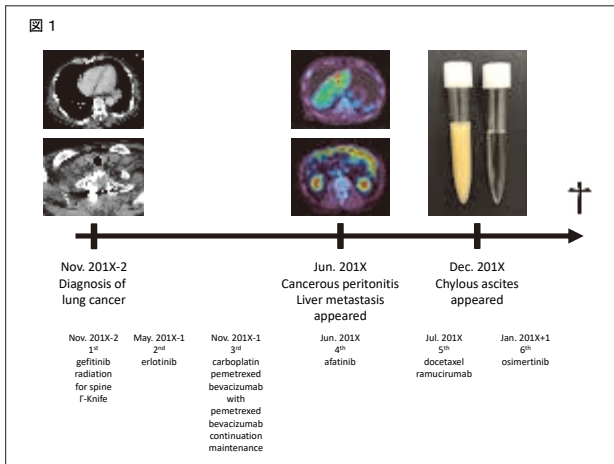


図 1 Case 1 臨床経過

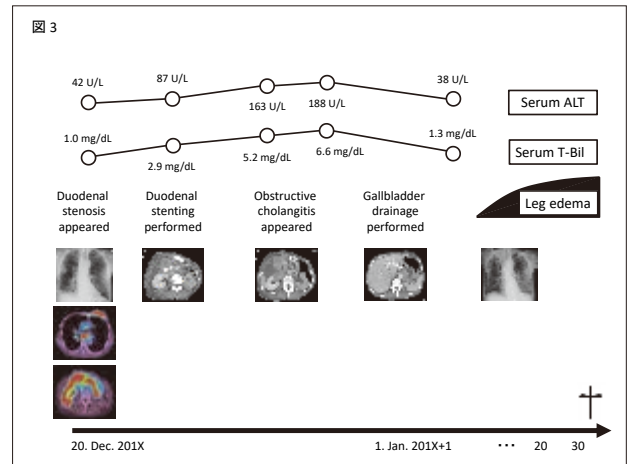


図 3 Case 3 臨床経過

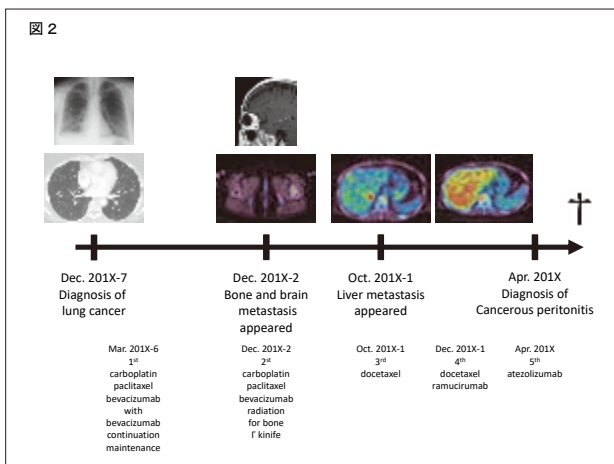


図 2 Case 2 臨床経過

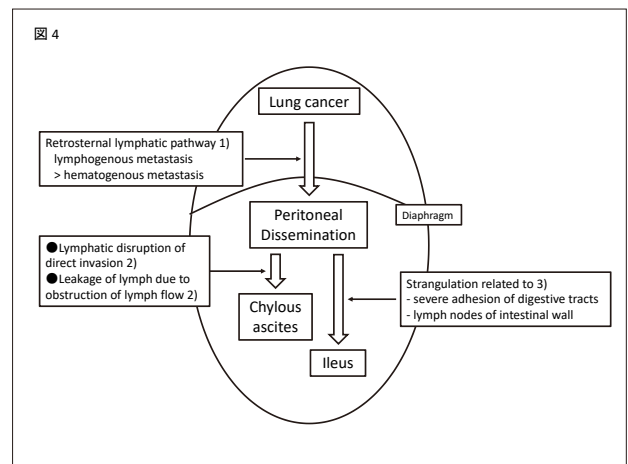


図 4 肺癌腹膜播種様式ならびに関連病態

膜播種巣から肺腺癌の組織所見を得た。ドライバー遺伝子変異は認めなかったため、初回治療として carboplatin + pemetrexed + bevacizumab 併用療法後の bevacizumab 維持療法、201X - 2 年 から carboplatin + paclitaxel + bevacizumab 併用療法を施行した。201X - 1 年10月に出現した肝転移の急激な悪化を認め、docetaxel + ramucirumab 併用療法を施行するも、腹水貯留に伴う腹部膨満が疑われ、201X 年 4 月末に atezolizumab 導入目的で当科に入院となった。5 月 1 日より治療を開始したが、肝機能異常は進行し、治療開始 1 週間後には黄疸が出現した。腹部 CT 上、腹水の増加、ならびに、腹水細胞診にて腺癌の所見を認め、さらに、肝機能異常は進行し、全身状態は悪化、入院 1 か月後に死亡した。

### Ⅲ. Case 3 (図 3)

67 歳、男性。201X 年10月、背部痛と腹部膨満を主訴に来院し、同年12月精査中胸部 X 線にて異常影を認め、当科に紹介となった。PET-CT にて、肺、左胸壁、縦隔リンパ節、腹腔内に、FDG 集積像を認め、肺癌あるいは消化管腫瘍が考えられたため、左胸壁腫瘍生検を施行し、低

分化型肺腺癌の組織所見を得たため、12月20日当科に入院となった。上部消化管内視鏡にて、十二指腸の通過障害を認めたため、ステント留置術を施行。その後、肝機能異常と腹部 CT 所見より癌性腹膜炎に伴う閉塞性胆管炎を認め、胆嚢ドレナージ術を施行した。肝機能異常は改善したが、全身状態は悪化、さらに、下大静脈の閉塞に起因する著明な下腿浮腫を併発し、入院40日後に死亡した。

### 考 察

3 例の臨床像を表 1 に示す。平均年齢は65歳で、3 例中 2 例が男性だった。全例進行型腺癌で、2 例は治療経過中に肝転移の悪化とともに癌性腹膜炎所見が出現し、1 例は初診時から腹膜播種所見を認めた。また、肺癌診断からの全生存期間は36.7か月である一方で、癌性腹膜炎確認後の生存期間は3.7か月と、癌性腹膜炎出現後の病態の急激な悪化が示唆された。

肺癌における遠隔転移部位は、脳、骨、肝臓、副腎等

表1 3症例の臨床像のまとめ

	年齢	性別	組織型	臨床 病期	遠隔転移転移巣 (診断時)	経過中	診断- 腹膜播種	腹膜播種- 死亡	全生存期間	Ref
Case 1	63	M	腺癌	IV	肝臓, 骨, 脳	腹膜播種 (乳糜腹水)	22 mo	8 mo	30 mo	※
Case 2	65	F	腺癌	IV	胸膜播種	肝臓, 脳, 骨	76 mo	1 mo	78 mo	
Case 3	67	M	腺癌	IV	皮膚, 肺内 腹膜播種	(-)	0 mo	2 mo	2 mo	
Avr.	65						32.7 mo	3.7 mo	36.7 mo	

(※ J Thorac Oncol 2018; 13: 1227)

表2 乳び腹水を認めた既報と本症例のまとめ

	年齢	性別	組織型	TNM分類	CA ※治療	診断からCA 発見 までの期間	CA 発見後死亡 までの期間
Case 1	56	M	小細胞癌	T4N3M0(ED)	低脂肪高たんぱく食 化学療法	17 mo	2 mo
Case 2	40	M	腺癌	TXN3M1a	低脂肪高たんぱく食 化学療法	8 mo	1 mo
Case 3	64	M	腺癌	T1bN3M1a	腹腔穿刺 化学療法	16 mo	Not reached
Our case	63	M	腺癌	T2aN2M1b	低脂肪高たんぱく食 分子標的薬	28 mo	3 mo
Avr	56					17.3 mo	

(※ CA, chylous ascites)

が一般的とされるが、肺癌患者の約1%前後に、癌性腹膜炎を併発することが報告されている<sup>1, 2)</sup>。癌性腹膜炎の病態メカニズムを図4に示す。癌性腹膜炎の進展経路として、桜庭らは、血行性転移よりは、retrosternal lymphatic pathwayを介したリンパ行性転移が重要な役割を果たしている<sup>1, 2, 4, 5)</sup>。さらに、癌性腹膜炎病巣によるリンパ管への直接浸潤や腫瘍細胞によるリンパ管閉塞に伴うリンパ液の漏出により、乳び腹水を認めることがあり<sup>6-8)</sup>、腫瘍細胞による腸管壁の癒着や腸管壁に局在するリンパ節転移巣に伴う解剖学的構造変化による腸管の絞扼で腸閉塞も併発する<sup>9)</sup>。今回の3例では、十二指腸壁外性狭窄を含む腸管蠕動障害、閉塞性胆管炎に伴う肝機能異常と黄疸、下大静脈閉塞に伴う下腿浮腫等、癌性腹膜炎に関連した多彩な病態像を認めた。

本邦における肺癌症例の癌性腹膜炎の併発頻度を考慮すると、乳び腹水を伴った肺癌症例は、さらに低頻度と考えられる。実際、本邦において論文化されている既報は、本報告例の他3例にとどまった<sup>3, 7, 8, 10)</sup>。表2にその臨床像を示す。平均年齢56歳で、全例男性だった。組織型は、1例が小細胞癌で、3例は腺癌だった。一般的に、乳び腹水の治療は、低脂質高タンパク食による食事療法、

オクトレオチド、絶食と完全静脈栄養、ミノサイクリン、OK-432、フィブリン糊散布、リンパ管損傷部位の結紮や腹腔静脈シャントを含む手術療法等が選択されるが<sup>11)</sup>、既報では、低脂質高タンパク食による食事療法と原病の治療(化学療法および分子標的薬)が主だった。なお、本報告例における乳び腹水では、EGFR遺伝子変異T790M陽性であり、肺癌の臨床経過中に認めた腹水は、T790M検索部位として重要と考えられた。また同症例では、T790M陽性確認後、速やかにosimertinibを開始したが、癌性腹膜炎に伴う腸閉塞の影響で内服困難となり、BSCの方針となった経緯があり、EGFR遺伝子変異検索も念頭に置いた癌性腹膜炎の早期診断が、極めて重要と考えられた。

なお、報告した3例のうち、Case 1とCase 2において、docetaxel + ramucirumab併用療法を施行していた。併用療法開始時からの生存期間は、それぞれ4か月(全生存期間30か月)、6か月(全生存期間78か月)であり、併用療法を施行しなかったCase 3の全生存期間2か月に比較して、生存期間は長かった。Ramucirumabは分子標的治療薬の中でも抗体薬の一種であり、抗Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)完全ヒ

トモノクローナルIgG 1抗体である。VEGFがVEGFR 2に結合して下流への血管新生シグナルを阻害することで、腫瘍増殖を抑制する働きをする。既報にて、VEGFは、Claudin 5のdownregulationを介して、腹膜内皮細胞の透過性を亢進させ、癌性腹膜炎（卵巣癌）を悪化させることが報告されており、VEGFの阻害が、癌性腹膜炎の治療として重要であると考えられている<sup>12, 13)</sup>。さらに、腹水中VEGF値が高値であることが、癌性腹膜炎の独立予後不良因子と報告されていることから<sup>13)</sup>、ramucirumabが癌性腹膜炎における生存期間延長に寄与した可能性は否定できない。しかしながら、本報告では進行度の異なる3例での知見であり、癌性腹膜炎における治療オプションとして有用なregimenとなる可能性についてprospectiveな検討が不可欠である。

以上、癌性腹膜炎を併発した肺癌3例を経験した。癌性腹膜炎の病態メカニズムは複雑であり、かつ、予後不良であるため、早期診断と早期治療が重要であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 桜庭晶子, 饗庭三代治: 癌性胸膜炎の腹腔への進展, 癌性腹膜炎の胸腔への波及に横隔膜は隔壁として影響を与えるか? 肺癌, **34**: 903–910, 1994.
- 2) Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K: Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncology reports*, **8**: 1305–1307, 2001.
- 3) Nakashima K, Hara Y, Sato T, Shinkai M, Kaneko T: A case of adenocarcinoma of the lung with *EGFR* T790 mutation presenting with chylous ascites. *J Thorac Oncol*, **13**: 1227–1228, 2018.
- 4) Paterson BK: Peritoneal lymphatic absorption: An experimental investigation to determine the value of lymphaticostomy. *Brit J Surg*, **15**: 538–544, 1928.
- 5) 黄 英文, 佐山宏一, 清水健一郎, 他: 癌性腹膜炎を合併した原発性肺癌の2例. 日呼吸誌, **1**: 219–224, 2012.
- 6) Aalami OO, Allen DB, Organ CH Jr: Chylous ascites: a collective review. *Surgery*, **128**: 761–778, 2000.
- 7) 吉村克洋, 横村光司, 大前美奈子, 野末剛史, 須田隆文, 千田金吾: 乳び腹水を合併した小細胞肺癌の1例. 肺癌, **53**: 255–258, 2013.
- 8) 田中文隆, 福岡誠吾, 沢田勤也, 関 保雄, 石田逸郎: 両側乳糜胸および乳糜腹を合併した肺原発印環細胞癌. 日胸外会誌, **29**: 1064–1069, 1981.
- 9) 今野 愛, 鶴間哲弘, 孫 誠一, 佐々木真由美, 平田公一: 腹膜播種により腸閉塞をきたした進行肺癌の1例. 日外科系連会誌, **37**: 86–91, 2012.
- 10) 安井裕智, 牧野 靖, 三上 智, 清水賢司, 八田貴広, 小沢直也: 肺腺癌による乳び腹水に対しリンパ管造影が有効であった1例. 日呼吸誌, **6**: 274–277, 2017.
- 11) 筒井麻衣, 野呂拓史, 有田宗史, 大平寛典, 川崎成郎, 鈴木 裕: 腓頭部癌門脈合併切除後難治性乳糜腹水に酢酸オクトレオチドが著効をみた1例. 日臨外会誌, **71**: 1603–1609, 2010.
- 12) Herr D, Sallmann A, Bekes I, et al: VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol*, **127**: 210–216, 2012.
- 13) Bekes I, Friedl TW, Köhler T, et al: Does VEGF facilitate local tumor growth and spread into the abdominal cavity by suppressing endothelial cell adhesion, thus increasing vascular peritoneal permeability followed by ascites production in ovarian cancer? *Mol Cancer*, **15**: 13, 2016.
- 14) Zhan N, Dong WG, Wang J: The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Tumour Biol*, **37**: 3719–3725, 2016.

## Abstract

### THREE CASE SERIES OF PRIMARY LUNG CANCER COMPLICATED WITH CANCEROUS PERITONITIS – LITERATURE REVIEW–

Arisa OMATA<sup>1)</sup>, Yu HARA<sup>2)</sup>, Kota MUROHASHI<sup>2)</sup>, Kenjiro NAGAI<sup>2)</sup>,  
Misako IKEDA<sup>2)</sup>, Hiroyuki YAGYU<sup>2)</sup>, Akinori KANAI<sup>2)</sup>, Rei INOUE<sup>2)</sup>,  
Nami MASUMOTO<sup>2)</sup>, Seigo KATAKURA<sup>2)</sup>, Kentaro YUMOTO<sup>2)</sup>, Syuuhei TERANISHI<sup>2)</sup>,  
Kentaro NAKASHIMA<sup>2)</sup>, Ken TASHIRO<sup>2)</sup>, Keisuke WATANABE<sup>2)</sup>, Aya WAKABAYASHI<sup>2)</sup>,  
Nobuaki KOBAYASHI<sup>2)</sup>, Takashi SATO<sup>2)</sup>, Takeshi KANEKO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Grade 6, Yokohama City University of School of Medicine, Yokohama, Japan.

<sup>2)</sup> Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.

The incidence of cancerous peritonitis of primary lung cancer is extremely infrequent (around 1%). Since we experienced three cases complicated with this condition, we will report the clinical course with literature review. Average age 65 years, 2 males and 1 female. Both cases were adenocarcinomas, in one case with *EGFR* T790 mutation positive chylous ascites was observed. Overall survival was 36.7 months, and from the confirmation of cancerous peritonitis, the survival time was 3.7 months, and it was predicted that the general condition rapidly deteriorated after the complication of cancerous peritonitis.

